

CZU: 616.131.3-008.331-02:616.127-005.8

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.02>

## PARTICULARITĂȚILE EVOLUȚIEI HIPERTENSIUNII PULMONARE LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ ISCHEMICĂ PE PARCURSUL A 12 LUNI DUPĂ REVASULARIZARE MIOCARDICĂ.

CAZACU Janna, studentă-doctorand anul V, cercetător științific, Laboratorul de Insuficiență Cardiacă Cronică

DODU Stela, studentă-doctorand anul V

BURSACOVSCI Daniela, studentă-doctorand anul V

VATAMAN Eleonora, profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale,  
șef Laborator de Insuficiență Cardiacă Cronică.

IMSP Institutul de Cardiologie

*janna.cazacu@gmail.com*

### Rezumat.

Hipertensiunea pulmonară (HTP) secundară bolilor cordului stâng este frecventă și are un impact important asupra progresiei bolii, morbidității și mortalității.

**Scop:** identificarea particularităților evoluției HTP la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică (MRev) prin by-pass coronarian sau angioplastie coronariană percutană.

**Metode:** Cercetarea a inclus 281 pacienți supuși MRev (vârsta medie=63,2±9,7ani, 76,5%- bărbați), supravegheați timp de 12,6±1,6luni. Pacienții au fost divizați în funcție de probabilitatea ecocardiografică HTP (PrHTP) în 3 grupuri: PrHTP mică (117 pacienți), PrHTP intermediară (74 bolnavi), PrHTP înaltă (90 pacienți).

**Rezultate.** Prevalența HTP la 12 luni după MRev a constituit 69,7%, majorându-se cu 10% comparativ cu perioada inițială. S-a atestat o evoluție negativă a PrHTP pe parcursul 1 an după MRev, manifestată prin creșterea gradului de PrHTP la 42,8% dintre bolnavii cu PrHTP mică inițial și 54,1% dintre cei cu PrHTP intermediară. Velocitatea maximă a regurgitării tricuspide și presiunea sistolică în artera pulmonară nu s-au modificat semnificativ pe parcursul a 12 luni. Evoluția negativă a PrHTP a fost determinată de dinamica negativă a semnelor ecocardiografice adiționale sugestive pentru HTP: aria atriului drept (+2,2±0,4mm), timpul de accelerare în tractul de ejecție al ventriculului drept (-7,6±1,2ms), diametrul venei cave inferioare (+0,55±0,2mm). Pe parcursul a 12 luni după MRev au decedat 5 pacienți, toți fiind cu PrHTP înaltă ( $p<0.01$ ), iar rata spitalizărilor în acest grup a fost semnificativ mai mare (PrHTP înaltă – 57,1%, PrHTP intermediară – 43,2%, PrHTP mică – 38,7%,  $p<0.05$ ).

**Concluzii:** Prevalența HTP la 12 luni după MRev a constituit 69,7%, majorându-se cu 10% comparativ cu perioada inițială. S-a remarcat o evoluție negativă a PrHTP în acest interval de timp. Pacienții cu PrHTP înaltă și intermediară au avut o rată mai mare de spitalizări pe parcursul a 12 luni după MRev, iar toți pacienții decedați au avut PrHTP înaltă.

**Cuvinte cheie:** hipertensiune pulmonară, probabilitate ecocardiografică de hipertensiune pulmonară, revascularizare miocardică, insuficiență cardiacă ischemică.

### Summary. Peculiarities of the evolution of pulmonary hypertension in patients with ischemic heart failure 12 months after myocardial revascularization.

Pulmonary hypertension (PH) associated with left heart disease is common and has an important impact on disease progression, morbidity and mortality. We aimed to identify the peculiarities of PH evolution in patients with ischemic heart failure during 12 months after myocardial revascularization (MRev) by coronary artery bypass grafting or percutaneous coronary angioplasty.

**Methods:** The research included 281 patients undergoing MRev (mean age=63.2±9.7 years, 76.5%- men). Follow up period - 12.6±1.6 months. The patients were divided according to the echocardiographic probability of PH (PHPr) into 3 groups: low PHPr (117 patients), intermediate PHPr (74 patients), high PHPr (90 patients). **Results.** The prevalence of PH 12 months after MRev constituted 69.7%, increasing by 10% compared to the initial period. We highlighted a negative evolution of PHPr during 1 year after MRev: 42.8% of patients with initially low PHPr and 54.1% of those with intermediate PHPr had a higher degree of PHPr. The peak tricuspid regurgitation velocity and the pulmonary artery systolic pressure did not change significantly during 12 months after the acute event. The negative evolution of PHPr was determined by the negative dynamics of additional echocardiographic signs suggestive for PH: the right atrium area (+2.2±0.4mm), the right ventricular outflow tract acceleration time (-7.6±1.2ms), the inferior vena cava diameter (+0.55±0.2mm). During 12 months after MRev, 5 patients died, all of them had high PHPr ( $p<0.01$ ), and the hospitalization rate was significantly higher in this group (high PHPr – 57.1%, intermediate PHPr – 43.2%, low PHPr – 38.7%,  $p<0.05$ ).

**Conclusions:** The PH prevalence 12 months after MRev was 69.7%, increasing by 10% compared to the initial period. A negative evolution of PHPr was noted during 1 year follow up. Patients with high and intermediate PHPr had a higher rate of hospitalizations during the 12 months after MRev and all deceased patients had high PHPr.

**Key words:** pulmonary hypertension, echocardiographic probability of pulmonary hypertension, myocardial revascularization, ischemic heart failure.

**Резюме. Особенности развития легочной гипертензии у больных ишемической сердечной недостаточностью в течение 12 месяцев после реваскуляризации миокарда.**

Легочная гипертензия (ЛГ) ассоциированная с поражениями левых отделов сердца встречается часто и оказывает важное влияние на заболеваемость и смертность. Целью нашей работы было выявить особенности развития ЛГ у больных с ишемической сердечной недостаточностью в течение 12 месяцев после реваскуляризации миокарда (МРев) методом коронарного шунтирования или коронарной ангиопластики.

**Методы:** 281 пациент перенесшие МРев были включены в исследование (средний возраст – 63,2±9,7 года, 76,5% – мужчины). Продолжительность наблюдения – 12,6±1,6 месяцев. Больные были разделены в зависимости от эхокардиографической вероятности ЛГ (ВерЛГ) на 3 группы: низкая ВерЛГ (117 пациентов), средняя ВерЛГ (74 пациента), высокая ВерЛГ (90 пациентов).

**Результаты.** Распространенность ЛГ через 12 месяцев после МРев составила 69,7%, увеличившись на 10% по сравнению с исходным периодом. Мы заметили отрицательную эволюцию ВерЛГ в течение 1 года после МРев, проявляющуюся увеличением степени вероятности ЛГ у 42,8% пациентов с исходно низкой ВерЛГ и у 54,1% пациентов со средней ВерЛГ. Максимальная скорость регургитации трикуспидального клапана и систолическое давление в легочной артерии не изменились значительно в течение 12 месяцев. Негативная эволюция ВерЛГ определяется отрицательной динамикой дополнительных эхокардиографических признаков, указывающих на ЛГ: площадь правого предсердия (+2,24±0,42 мм), время ускорения в легочной артерии (-7,6±1,2 мс), диаметр нижней полой вены (+0,55±0,2 мм). Через 12 месяцев после МРев не выжили 5 пациентов с высокой ВерЛГ,  $p < 0,01$ , а доля госпитализированных пациентов в группе с высокой ВерЛГ была выше (высокая ВерЛГ – 57,1%, средняя ВерЛГ – 43,2%, низкая ВерЛГ – 38,7%,  $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Распространенность ЛГ через 12 месяцев после МРев составила 69,7%, увеличившись на 10% по сравнению с исходным периодом. В течении года наблюдения отмечена отрицательная эволюция ВерЛГ. Пациенты с высокой и средней ВерЛГ были чаще госпитализированы, а у всех умерших пациентов была высокая ВерЛГ.

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, эхокардиографическая вероятность легочной гипертензии, реваскуляризация миокарда, ишемическая сердечная недостаточность.

## 1. Introducere.

Dezvoltarea hipertensiunii pulmonare (HTP) la pacienții cu insuficiență cardiacă (IC) cauzată de disfuncția ventriculului stâng (VS) este frecventă și are un impact important asupra progresiei bolii, morbidității și mortalității și, prin urmare, necesită atenție clinică sporită. HTP secundară bolilor cordului stâng (BCS) – Grupul 2 conform clasificării clinice a HTP - reprezintă de departe cel mai frecvent tip de HTP, reprezentând 65-80% dintre cazuri [1, 2]. Diferite cercetări raportează o rată a mortalității de orice cauză la pacienții cu HTP secundară BCS în decurs de 5 ani între 34%-52% [3, 4, 5].

Conform definiției hemodinamice a HTP, HTP secundară BCS se caracterizează prin elevarea presiunii medii în artera pulmonară (MPAP) >20 mmHg și a presiunii capilarului pulmonar blocat (PCB) >15 mmHg. Rezistența vasculară pulmonară (RVP) este parametrul care permite segregarea fenotipurilor hemodinamice ale HTP secundară BCS: HTP postcapilară izolată (HTP Ipc) ( $RVP \leq 2$  WU) și HTP combinată pre- și postcapilară (HTP Cpc) ( $RVP > 2$  WU) [1].

Importanța definirii fenotipurilor hemodinamice ale HTP se conturează în asocierea majorării MPAP și RVP cu un prognostic mai nefavorabil. Astfel, chiar și

o majorare neânsemnată a MPAP, care se încadrează în limitele valorilor admise la moment, este asociată cu o majorare a ratei de mortalitate [2, 6]. Totodată, riscul de mortalitate crește direct proporțional cu elevarea progresivă a RVP, cea din urmă asociindu-se cu o supraviețuire scăzută în situații clinice speciale, precum intervențiile chirurgicale de corecție a patologiei valvulare, transplantul cardiac sau implantarea dispozitivului de asistare ventriculară stângă [1, 6, 7].

Aproape în două treimi dintre cazuri, IC este atribuită bolii coronariene (BC) subiacente [8]. BC este principala cauză a mortalității premature și a morbidității la nivel mondial, păstrând această poziție de frunte pe parcursul a zeci de ani. Se așteaptă continuarea ascensiunii incidenței BC, atât ca rezultat al creșterii prevalenței obezității, a diabetului zaharat și a sindromului metabolic, dar și al îmbătrânirii populației [9].

Atlasul de Cardiologie publicat de Societatea Europeană de Cardiologie (SEC) subliniază că între 1990 și 2019 prevalența standardizată după vârstă a bolilor cardiovasculare la 100 000 de locuitori a înregistrat o creștere modestă în 15 țări cu venituri medii, inclusiv în Republica Moldova. Conform aceleiași surse, în Republica Moldova sunt înregistrate

593,8 intervenții coronariene transluminale percutanate (PTCA) și 101,6 intervenții chirurgicale de by-pass coronarian (B/Pc) la un milion de persoane [10].

Mai multe cercetări au listat HTP printre factorii de risc pentru morbiditate și mortalitate, care agravează prognosticul pacienților cu BC [8, 11, 12, 13, 14, 15]. Pe de altă parte, unele studii au identificat că BC nu este un factor de prognostic negativ pentru pacienții cu HTP secundară BCS, astfel aceasta nu influențează mortalitatea [3].

Totuși, literatura de specialitate care elucidează particularitățile HTP și impactul acesteia pe termen scurt și, mai ales, pe termen lung după revascularizare miocardică prin B/Pc sau PTCA, este limitată și inconsecventă.

**Scopul cercetării** a fost identificarea particularităților evoluției hipertensiunii pulmonare la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică prin B/Pc sau PTCA.

## 2. Materiale și metode.

Cercetarea reprezintă un studiu analitic prospectiv, care a fost realizat cu suportul proiectului 20.80009.8007.40 „ALTERICC” din cadrul Programului de Stat (2020-2023), conducător de proiect: Vataman Eleonora, dr. hab. șt. med., prof. univ. autoritatea contractantă: Agenția Națională pentru Cercetare și Dezvoltare.

Criteriile de includere în studiu au fost: 1) pacienți diagnosticați cu IC ischemică, care au suportat 3 luni în urmă revascularizare miocardică prin B/Pc sau PTCA ca urmare a suportării unui infact miocardic acut (IMA), 2) vârsta  $\geq 18$  ani, 3) exprimarea acordului informat de participare în cercetare. Din studiu au fost excluși pacienții care prezentau alte cauze posibile de HTP decât BCS, precum: 1) HTP arterială primară, 2) boli de țesut conjunctiv, 3) boli cardiace congenitale, 4) patologii pulmonară cronică, 5) embolie pulmonară acută sau în anamnestic.

Astfel, au fost selectați 281 pacienți cu IC ischemică, externați după îndeplinirea programului de reabilitare cardiacă din cadrul IMSP Institutul de Cardiologie. Vârsta medie a pacienților a constituit  $63,2 \pm 9,7$  ani, 76,5% dintre ei fiind bărbați, iar 23,5% – femei. Subiecții incluși în studiu au fost supuși revascularizării miocardice prin B/Pc (48,6%) sau PTCA (51,4%).

Participanții în cercetare au fost divizați în funcție de probabilitatea HTP apreciată prin ecocardiografie în 3 grupuri: probabilitate mică de HTP – Grup 1, care a inclus 117 pacienți, probabilitate intermediară de HTP – Grup 2, care a cuprins 74 bolnavi și

probabilitate înaltă de HTP – Grup 3, care a inclus 90 de participanți.

Durata medie de supraveghere a bolnavilor a constituit  $12,62 \pm 1,6$  luni, aceștia fiind examinați în cadrul a 2 vizite: la 3 luni și la 12 luni după revascularizare miocardică. În cadrul fiecărei vizite subiecții incluși în cercetare au fost examinați clinic. S-a efectuat electrocardiografia cu scopul aprecierii ritmului cardiac, morfologiei undelor și segmentelor, cu o atenție deosebită spre morfologia undei P sau depistarea semnelor de hipertrofie sau suprasolicitare de ventricul drept (VD).

Participanții în cercetare au fost examinați prin ecocardiografie transtoracică pentru evaluarea complexă a parametrilor morfologici și funcționali ai ventriculului stâng (VS) și VD, dar și aprecierea probabilității ecocardiografice a HTP. Stabilirea probabilității ecocardiografice a HTP (PrHTP) a fost realizată în conformitate cu recomandările Ghidului Societății Europene de Cardiologie și a Societății Europene de Respirologie (SEC/SER) pentru diagnosticul și tratamentul HTP [1] și Protocolul Clinic Național „Hipertensiunea pulmonară” [16]. PrHTP a fost estimată în baza determinării vitezei maxime a jetului de regurgitare a valvei tricuspide ( $V_{\max} \text{ RegVTr}$ ) în asocierie cu sau fără semnele ecocardiografice adiționale sugestive pentru HTP. Acestea din urmă includ parametrii ce țin de:

– A. Ventriculi: raportul diametrelor bazale ale VD și VS  $> 1,0$ , aplatizarea septului interventricular, raportul dintre excursia sistolică a inelului tricuspidian (TAPSE) și presiunea sistolică în artera pulmonară (PSAP):  $TAPSE/PSAP < 0,55$ ;

– B. Artera pulmonară (AP): timpul de accelerare în tractul de ejecție al VS ( $T_{\text{Acc TejVD}} < 105$  m/sec, viteza regurgitării pulmonare protodiastolice  $> 2,2$  m/sec, diametrul AP  $> 25$  mm;

– C. Vena cavă inferioară (VCI) și atriu drept (AD): diametrul VCI  $> 21$  mm cu colabare inspiratorie redusă ( $< 50\%$  în inspir profund sau  $< 20\%$  în repaus); aria AD la sfârșitul sistolei  $> 18$  cm<sup>2</sup>.

Prin urmare, în cazul determinării unei  $V_{\max} \text{ RegVTr} < 2,8$  m/s și în lipsa semnelor ecocardiografice sugestive pentru HTP s-a stabilit PrHTP mică; în cazul unei  $V_{\max} \text{ RegVTr}$  cuprinsă între 2,9 - 3,4 m/s sau  $< 2,8$  m/s + semne sugestive pentru HTP din cel puțin 2 categorii s-a apreciat PrHTP intermediară, pe când aprecierea unei  $V_{\max} \text{ RegVTr} > 3,4$  m/s sau cuprinsă între 2,9 - 3,4 m/s + semne sugestive pentru HTP din cel puțin 2 categorii s-a stabilit PrHTP înaltă.

Diagnosticul de IC și aprecierea fenotipului acesteia conform fracției de ejecție a VS au fost efectuate în corespundere cu Ghidul SEC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace

acute și cronice [17] și a Procolului Clinic Național „Insuficiența Cardiacă Cronică și Acută la adult” [18].

Au fost efectuate analizele de laborator de rutină, inclusiv aprecierea nivelului seric al fragmentului N-terminal al peptidului natriuretic tip B (NT-proBNP).

Datele colectate au fost analizate statistic, variabilele cantitative fiind prezentate sub formă de medie și variație standard, iar cele calitative sub formă de procentaje. Cu scopul determinării diferențelor dintre grupuri ale variabilelor nominale și ordinale a fost folosit indicatorul  $\chi^2$ . Pentru efectuarea analizei comparative între cele 3 grupuri de pacienți divizate conform PrHTP ale variabilelor parametrice s-a utilizat metoda ANOVA. Parametrul T-Student pentru eșantioane perechi a servit pentru aprecierea dinamicii valorilor cantitative la etapa de 12 luni față de 3 luni după revascularizare miocardică.

### 3. Rezultate.

#### 3.1. Caracteristica generală a grupurilor de pacienți divizați conform probabilității ecocardiografice de hipertensiune pulmonară.

Bolnavii din Grup 1 au avut o vârstă medie de 61,8±9,0 ani, 76,9% dintre ei fiind bărbați. Raportul pacienților care au suportat PTCA sau B/Pc a fost similar (56,4% vs 43,6%), majoritatea având anterior afectare aterosclerotică triconariană (57,3%). Dintre bolnavii care au fost supuși revascularizării prin B/Pc 46,8% au suportat B/Pc izolat și 53,2% - B/Pc asociat cu corecție valvulară și/sau plastie de anevrism al VS. Comorbiditățile cardiovasculare cel mai frecvent identificate au fost: infarct miocardic vechi (IMV) (24,6%), anevrism al VS (3,4%), fibrilație atrială

(3,4%), hipertensiune arterială (82,5%), accident vascular cerebral în anamneză (3,5%). Dintre comorbiditățile non-cardiovasculare am notat: diabet zaharat (28,7%), boală cronică renală (5,4%).

În grupul de pacienți cu PrHTP intermediară vârsta medie a constituit 63,9±10,6 ani, iar genul masculin a înrunit 78,4%. În Grup 2 au predominat bolnavii cu leziuni aterosclerotice triconariene (71,4%) și care au fost supuși ulterior revascularizării miocardice prin B/Pc (60,3%), intervenție chirurgicală, care în 70% de cazuri a fost combinată. S-au decelat următoarele comorbidități cardiovasculare: IMV (40,5%), anevrism al VS (2,7%), fibrilație atrială (5,4%), hipertensiune arterială (86,5%), accident vascular cerebral în anamneză (3,5%) și comorbidități non-cardiovasculare: diabet zaharat (29,7%), boală cronică renală (7%).

Pacienții cu PrHTP înaltă au avut o vârstă medie de 64,08±8,5 ani, cu o predominare a genului masculin (82,2%). Revascularizarea miocardică a fost efectuată prin B/Pc în 57,8% și în 42,2% cazuri – prin PTCA. Bolnavii cu B/Pc din cadrul Grupului 3 au suportat o intervenție chirurgicală complexă în 79,6%. Comorbiditățile cardiovasculare evidențiate la acești subiecți au constituit: IMV (46,7%), anevrism al VS (10,2%), fibrilație atrială (23,3%), hipertensiune arterială (91,1%), accident vascular cerebral în anamneză (6,7%), pe când cele non-cardiovasculare atestate au fost: diabet zaharat (38,9%), boală cronică renală (6,8%).

Subiecții din cele 3 grupuri de cercetare nu s-au diferențiat semnificativ în funcție de datele demografice și comorbidități (Tabel 1).

Tabel 1.

Caracteristica generală a grupurilor de pacienți divizați conform probabilității ecocardiografice de HTP

Parametrul	Probabilitate mică HTP	Probabilitate intermediară HTP	Probabilitate înaltă HTP	P
Vârsta, ani	61,83±9,0	63,92±10,53	64,08±8,52	ns
Gen masculin, %	76,9	78,4	82,2	ns
Tip constituțional, %				ns
Normoponderal	17,9	18,9	6,7	
Supraponderal	43,6	40,5	40,0	
Obezitate gr I	29,1	31,1	37,8	
Obezitate gr II	7,7	6,8	14,4	
Obezitate gr III	1,7	2,7	1,1	
Afectare aterosclerotică coronariană, %				ns
monovasculară	16,4	10,0	12,6	
bivasculară	20,0	12,9	27,6	
trivasculară	57,3	71,4	54,0	
multivasculară	4,5	5,7	5,7	

Tipul revascularizării miocardice, %				
By-pass coronarian	43,6	60,3	57,8	0,086
PTCA	56,4	39,7	42,2	
PTCA, %				
revascularizare completă	38,1	42,8	38,8	ns
revascularizare parțială	61,9	57,2	61,2	
By-pass coronarian, %				
izolat	46,8	30,0	20,4	ns
combinat ( $\pm$ corecție valvulară $\pm$ plastie de anevrism VS)	53,2	70,0	79,6	
Comorbidități cardiovasculare				
CF NYHA IC, %				
CF II NYHA	95,7	85,1	60,0	<0.001
CF III NYHA	4,3	14,9	40,0	
Stadiul IC conform AHA/ACC, %				
St B	59,8	45,9	22,2	<0.001
St C	40,2	54,1	77,8	
IMV, %	24,6	40,5	46,7	<0.01
Fibrilație atrială, %				
paroxistică	17,9	23,0	14,4	ns
permanentă	3,4	5,4	23,3	
Extrasistolie ventriculară, %	17,9	20,3	25,6	ns
HTA, %	82,5	86,5	91,1	ns
AVC, %	3,5	5,5	6,7	ns
Comorbidități non-cardiovasculare				
Diabet zaharat	28,7	29,7	38,9	<0.05
BCR, %	5,4	7,0	6,8	ns

**Notă:** AHA/ACC – American Heart Association/ American College of Cardiology, AVC – accident vascular cerebral, BCR – boală cronică renală, CF – clasa funcțională, HTA – hipertensiune arterială, HTP – hipertensiune pulmonară, IC – insuficiență cardiacă, IMV – infarct miocardic vechi, NYHA – New York Heart Association, PTCA – angioplastie transluminală coronariană percutană, VS-ventricul stâng.

### 3.2. Particularitățile profilului ecocardiografic al hipertensiunii pulmonare la etapa de 3 luni după revascularizare miocardică.

La etapa de 3 luni după revascularizare miocardică prevalența HTP la pacienții cu IC ischemică a constituit 59,1%. Valoarea medie a  $V_{max}$  Reg VTr în Grupul 3 a fost egală cu  $3,0 \pm 0,19$  m/s, fiind superioară față de cea din grupul 2 ( $2,6 \pm 0,16$  m/s) și 3 ( $2,4 \pm 0,25$  m/s),  $p < 0.001$ . Similar, PSAP a fost semnificativ mai elevată la pacienții cu PrHTP înaltă, constituind  $43,3 \pm 4,5$  mmHg, în comparație cu cei cu Pr HTP intermediară ( $36,0 \pm 4,5$  mmHg) și mică ( $30,2 \pm 3,5$  mmHg),  $p < 0.001$ . (Tabel 2)

Analizând semnele ecocardiografice adiționale sugestive pentru HTP, precum cele cu referire la diametrul bazal al VD, am remarcat o valoare majorată important la bolnavii din Grupul 3 în comparație cu cei din grupurile 2 și 1 ( $42,2 \pm 5,8$  mm vs  $39,6 \pm 5,5$  mm vs  $38,1 \pm 4,9$  mm, respectiv,  $p < 0.001$ ). Totuși, nu am depistat cazuri în care raportul dintre diametrul bazal

al VD și cel al VS să depășească valoarea 1. Cu toate acestea, am evaluat cuplarea VD – AP, exprimată prin raportul TAPSE/PSAP, care a constituit  $0,4 \pm 0,1$ , fiind mai redus în comparație cu celelalte grupuri (Grup 2 –  $0,51 \pm 0,11$ , Grup 1 –  $0,64 \pm 0,12$ ),  $p < 0.001$  (Tabel 2).

Investigând parametrii sugestivi pentru HTP ce țin de AP, am identificat un diametru semnificativ mai mare al acesteia la bolnavii cu PrHTP înaltă ( $27,1 \pm 2,5$  mm) în comparație cu cei cu PrHTP intermediară ( $26,9 \pm 2,6$  mm) și mică ( $23,8 \pm 2,9$  mm),  $p < 0.001$ . Totodată, TAcc TejVD a fost inferior în grupul 3 ( $85,5 \pm 11,5$  ms), valorile acestuia fiind în creștere în grupul 2 ( $100,1 \pm 16,2$  ms) și 3 ( $129,6 \pm 15,3$  ms),  $p < 0.001$  (Tabel 2).

Dimensiunile AD au fost statistic semnificativ mai mari la pacienții cu PrHTP înaltă spre deosebire de cei cu PrHTP intermediară și mică, atât în privința ariei AD ( $25,3 \pm 6,0$  cm<sup>2</sup> vs  $22,0 \pm 4,3$  cm<sup>2</sup> vs  $17,1 \pm 2,0$  cm<sup>2</sup>, respectiv), cât și a diametrului antero-posterior al acestuia ( $46,5 \pm 5,0$  mm vs  $43,3 \pm 4,0$  mm vs  $41,5 \pm 3,0$ ).

Diametrul VCI a respectat aceeași tendință, fiind majorat la bolnavii din grupul 3 ( $21,8 \pm 3,1$  mm) și diferențiindu-se semnificativ de valoarea medie înregistrată în grupul 2 ( $19,1 \pm 2,8$  mm) și 3 ( $17,8 \pm 2,7$  mm). În același timp, rata bolnavilor la care s-a stabilit o colabare respiratorie redusă a VCI a fost semnificativ mai mare în grupul 3, constituind 83,1%, în comparație cu Grupul 2 – 75,7% și Grupul 1 – 17,2%,  $p < 0.001$ . (Tabel 2).

În scopul definirii subtipurilor de HTP secundară bolilor cordului stâng, am înregistrat valorile MPAP, PCB și a RVP estimate prin intermediul ecocardiografiei transtoracice. Acești parametri au prezentat valori semnificativ mai elevate în grupul de pacienți cu PrHTP înaltă: MPAP –  $89 \pm 0,5$  WU. În rezultat, prevalența subtipului de HTP Cpc în cohortă a constituit 11,3%, acesta nu a fost decelat la bolnavii cu PrHTP intermediară și mică. Astfel, HTP Cpc a fost identificată la 35,4% dintre pacienții din grupul 3, iar subtipul de HTP Ipc – în 64,6% de cazuri.

Vorbind despre implicarea valvulară în patologia cardiacă complexă a pacienților supuși revascularizării miocardice am remarcat o rată mai mare de bolnavi cu regurgitare importantă a valvei mitrale (61,8% – regurgitare de grad II și 9% – regurgitare de grad

III) în grupul 3,  $p < 0.05$ . Similar, dintre pacienții cu PrHTP înaltă 8,9% au avut regurgitare grad III a valvei tricuspide și 87,8% – de gradul II,  $p < 0.001$ .

### 3.3. Dinamica hipertensiunii pulmonare la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică peste 12 luni după revascularizare miocardică.

Prevalența hipertensiunii pulmonare la 12 luni după revascularizare miocardică a constituit 69,7%, majorându-se cu 10% comparativ cu perioada inițială.

Sumarizând evoluția probabilității HTP pe parcursul unui an după revascularizare miocardică am decelat o dinamică statistic veridică,  $p < 0.001$ . Mai exact, dintre pacienții care au prezentat o PrHTP mică la etapa inițială 42,8% au înregistrat o dinamică negativă, fiind apreciată o PrHTP intermediară sau înaltă la 12 luni după revascularizare miocardică. Totodată, 54,1% dintre bolnavii cu PrHTP intermediară la 3 luni după evenimentul acut au evoluat către o PrHTP înaltă în decursul primului an și doar la 16,2% dintre aceștia s-a stabilit o PrHTP mică. Pe de altă parte, o evoluție pozitivă a PrHTP pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică s-a înregistrat la 34,1% dintre bolnavii cu PrHTP înaltă la etapa inițială. (Fig. 1).

Tabel 2.

#### Analiza comparativă a parametrilor ecocardiografici sugestivi pentru HTP la 3 și 12 luni după revascularizare miocardică.

Parametrul	3 luni				12 luni			
	Gr 1	Gr 2	Gr 3	p	Gr 1	Gr 2	Gr 3	p
Velocitatea Reg VTr, m/s	$2,4 \pm 0,25$	$2,6 \pm 0,16$	$3,0 \pm 0,19$	$< 0.001$	$2,3 \pm 0,28$	$2,6 \pm 0,15$	$3,0 \pm 0,15$	$< 0.001$
PSAP, mmHg	$30,2 \pm 3,5$	$36,0 \pm 4,5$	$43,3 \pm 4,5$	$< 0.001$	$28,4 \pm 3,7$	$34,9 \pm 4,7$	$40,4 \pm 5,0$	$< 0.001$
MPAP, mmHg	$20,2 \pm 6,7$	$34,2 \pm 6,2$	$40,5 \pm 5,2$	$< 0.001$	$21,7 \pm 6,3$	$34,8 \pm 6,7$	$40,6 \pm 4,0$	$< 0.001$
PCB, mmHg	$12,2 \pm 2,0$	$16,9 \pm 3,2$	$18,1 \pm 2,4$	$< 0.001$	$12,8 \pm 1,7$	$15,7 \pm 2,7$	$17,2 \pm 2,0$	$< 0.001$
RVP, WU	$0,99 \pm 0,4$	$1,48 \pm 0,4$	$1,89 \pm 0,5$	$< 0.001$	$1,15 \pm 0,3$	$1,61 \pm 0,4$	$2,15 \pm 0,6$	$< 0.001$
Diametrul AD, mm	$41,5 \pm 3,0$	$43,3 \pm 4,0$	$46,5 \pm 5,0$	$< 0.001$	$41,2 \pm 3,0$	$43,8 \pm 3,3$	$45,9 \pm 4,5$	$< 0.001$
Aria AD, cm <sup>2</sup>	$17,1 \pm 2,0$	$22,0 \pm 4,3$	$25,3 \pm 6,0$	$< 0.001$	$18,1 \pm 3,3$	$23,1 \pm 5,8$	$27,0 \pm 6,2$	$< 0.001$
Db VD, mm	$38,1 \pm 4,9$	$39,6 \pm 5,5$	$42,2 \pm 5,8$	$< 0.001$	$35,8 \pm 5,1$	$38,8 \pm 5,8$	$40,5 \pm 5,8$	$< 0.001$
Diametrul AP, mm	$23,8 \pm 2,9$	$26,9 \pm 2,6$	$27,1 \pm 2,5$	$< 0.001$	$23,1 \pm 2,5$	$26,5 \pm 2,6$	$26,8 \pm 1,8$	$< 0.001$
TAcc TejVD, ms	$129,6 \pm 15,3$	$100,1 \pm 16,2$	$85,5 \pm 11,5$	$< 0.001$	$125,0 \pm 14,3$	$97,5 \pm 15,2$	$85,1 \pm 8,9$	$< 0.001$
Diametrul VCI, mm	$17,8 \pm 2,7$	$19,1 \pm 2,8$	$21,8 \pm 3,1$	$< 0.001$	$16,6 \pm 3,2$	$19,2 \pm 3,4$	$22,8 \pm 2,8$	$< 0.001$
TAPSE/PSAP	$0,64 \pm 0,12$	$0,51 \pm 0,11$	$0,4 \pm 0,1$	$< 0.001$	$0,67 \pm 0,12$	$0,51 \pm 0,09$	$0,40 \pm 0,07$	$< 0.001$
FACVD/PSAP	$1,45 \pm 0,37$	$1,07 \pm 0,28$	$0,84 \pm 0,27$	$< 0.001$	$1,57 \pm 0,35$	$1,15 \pm 0,35$	$0,87 \pm 0,24$	$< 0.001$

**Notă:** AD – atriul drept, AP – artera pulmonară, Db VD – diametrul bazal al ventriculului drept, FAC VD – fractional area change (variația procentuală a ariei) ventriculului drept, MPAP – presiunea medie în artera pulmonară, PCB – presiunea capilarului pulmonar blocat, PSAP – presiunea sistolică în artera pulmonară, Reg VTr – regurgitarea valvei tricuspide, RVP – rezistența vasculară pulmonară, TAcc TejVD – timpul de accelerare în tractul de ejecție al ventriculului drept, TAPSE – excursia sistolică a planului inelului tricuspidian, VCI – vena cavă inferioară, WU – Wood units

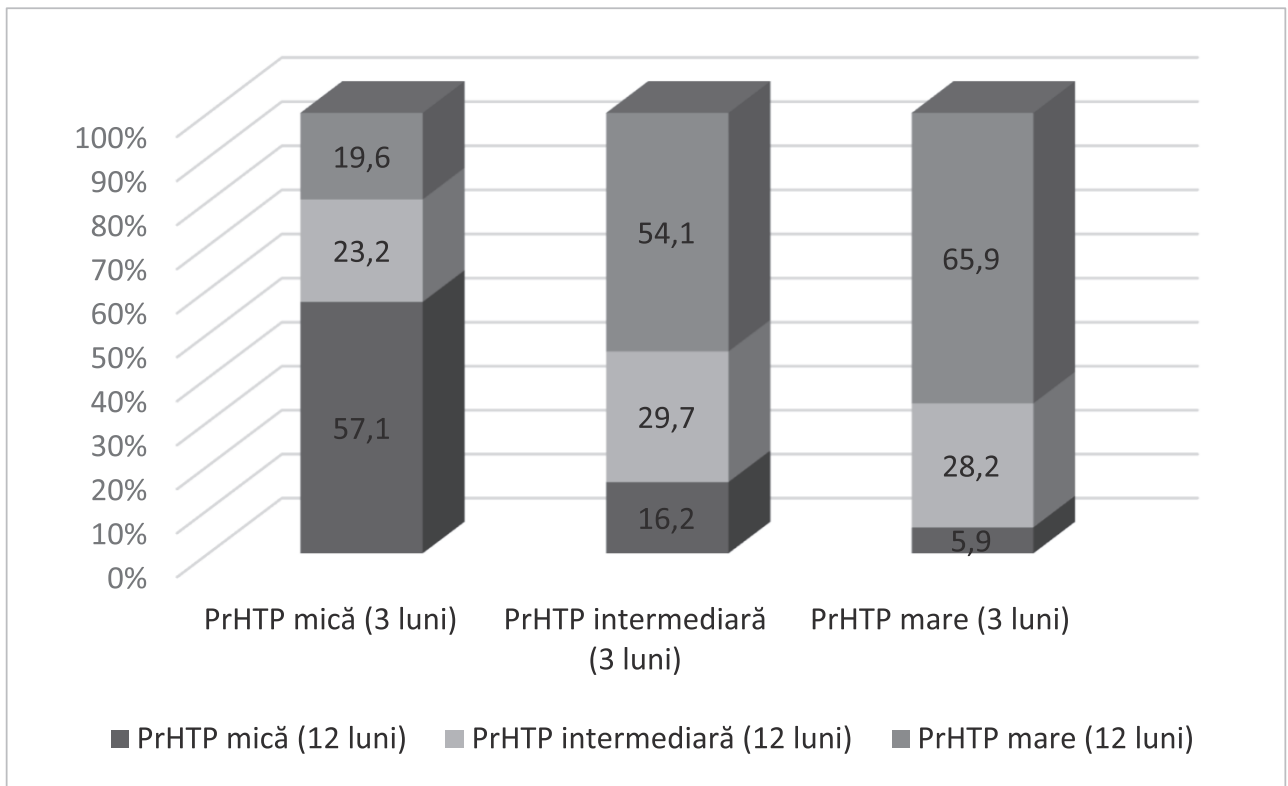


Figura 1. Evoluția probabilității ecocardiografice a hipertensiunii pulmonare pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică,  $p < 0.001$ .

Notă: PrHTP- probabilitatea ecocardiografică a hipertensiunii pulmonare.

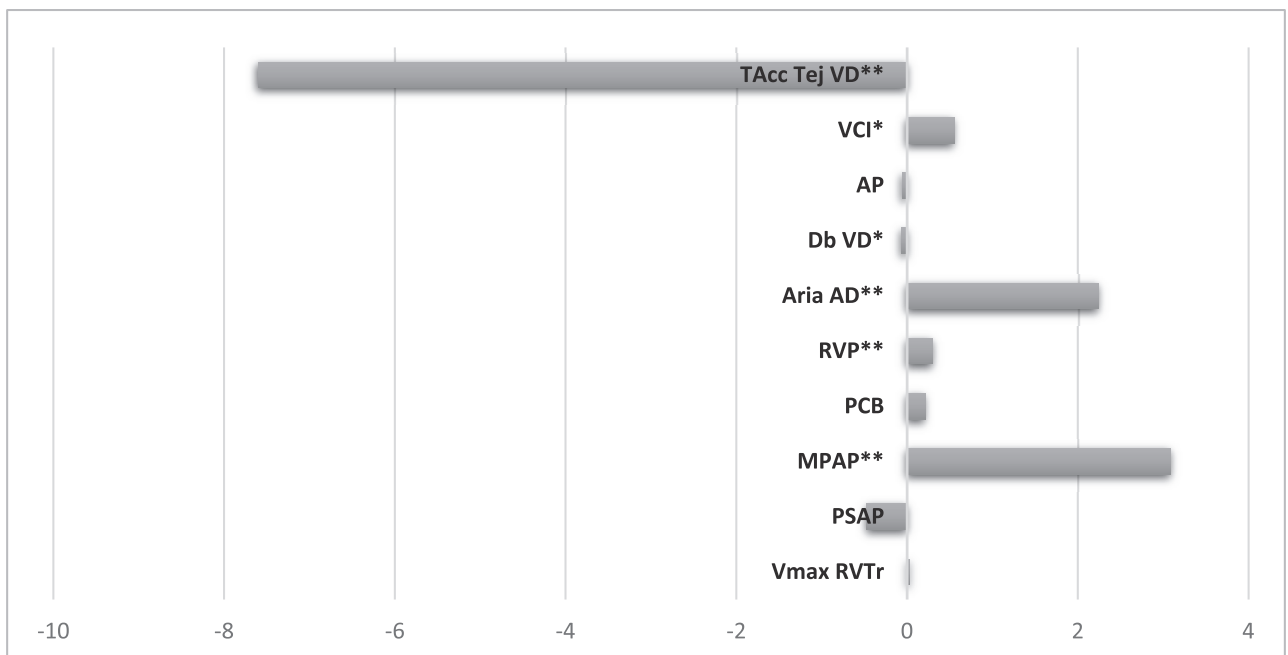


Figura 2. Dinamica parametrilor ecocardiografici sugestivi pentru hipertensiune pulmonară pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică.

Notă: \* -  $p < 0.05$ ; \*\* -  $p < 0.001$

AD – atriul drept, AP – artera pulmonară, Db VD – diametrul bazal al ventriculului drept, MPAP – presiunea medie în artera pulmonară, PCB – presiunea capilarului pulmonar blocat, PSAP – presiunea sistolică în artera pulmonară, RVP – rezistența vasculară pulmonară, TAcc Tej VD – timpul de accelerare în tractul de ejecție al ventriculului drept, VCI – vena cavă inferioară, Vmax RVTr – viteza maximă a regurgitării valvei tricuspide.

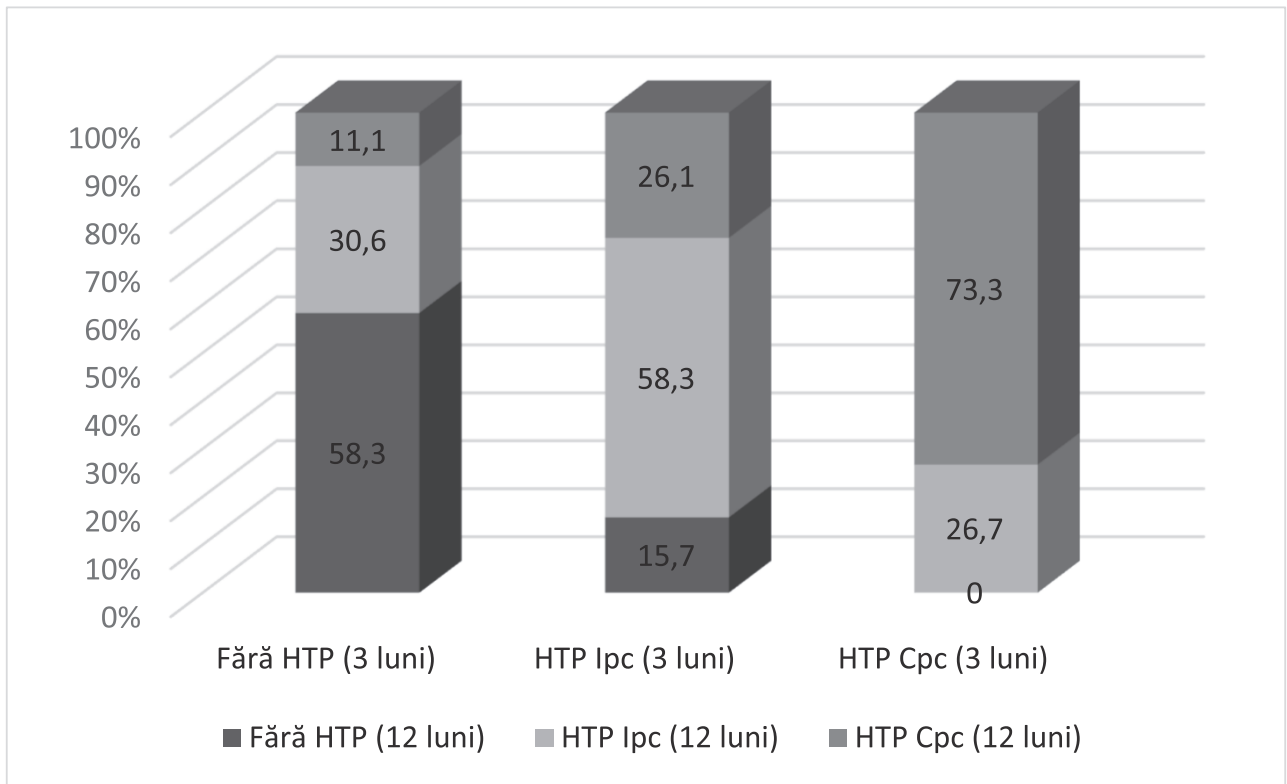


Figura 3. Evoluția subtipului hipertensiunii pulmonare pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică,  $p < 0.001$ .

**Notă:** HTP- hipertensiune pulmonară, HTP Ipc - hipertensiune pulmonară izolată post-capilară, HTP Cpc - hipertensiune pulmonară combinată pre- și post-capilară.

Cu toate acestea, la 12 luni după revascularizare miocardică se determină o majorare ne semnificativă a  $V_{max}$  Reg VTr cu  $0,03 \pm 0,02$  m/s, păstrându-se valori medii similare cu etapa inițială în cadrul grupurilor (Tabel 2). Concomitent, PSAP la fel nu s-a modificat statistic veridic pe parcursul primului an după revascularizare miocardică, diminuându-se cu  $0,46 \pm 0,4$  mmHg.

În schimb, se determină o majorare semnificativă a ariei AD cu  $2,24 \pm 0,42$  mm,  $p < 0.001$ , astfel încât valoarea medie a ariei AD în Grupul 3 devine  $27,0 \pm 6,2$  mm, în Grupul 2 –  $23,1 \pm 5,8$  mm și în Grupul 1 –  $18,1 \pm 3,3$  mm. Totodată, se atestă o creștere a diametrului VCI cu  $0,55 \pm 0,2$  mm,  $p < 0.05$ , iar rata pacienților la care se înregistrează variația inspiratorie redusă a VCI s-a majorat cu 6%. (Fig. 2)

TAcc TejVD s-a redus cu  $7,6 \pm 1,2$  ms ( $p < 0.001$ ) în această perioadă, constituind  $85,1 \pm 8,9$  ms în grupul de bolnavi cu PrHTP înaltă,  $97,5 \pm 15,2$  ms – în grupul cu PrHTP intermediară și  $125,0 \pm 14,3$  ms în grupul cu PrHTP mică. Dimensiunile AP nu s-au modificat statistic semnificativ pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică (Fig. 2).

Diametrul bazal al VD s-a redus cu  $1,07 \pm 0,4$  mm ( $p < 0.05$ ) la etapa de 12 luni după evenimentul acut, (Grup 3 =  $40,5 \pm 5,8$  mm, Grup 2 =  $38,8 \pm 5,8$

mm, Grup 1 =  $35,8 \pm 5,1$  mm). Raportul TAPSE/PSAP s-a micșorat ușor pe parcursul unui an după revascularizare miocardică cu  $0,01 \pm 0,008$  ( $p = 0,072$ ) (Fig. 2).

În concluzie, deși  $V_{max}$  RegVTr nu se modifică semnificativ pe parcursul a 12 luni după evenimentul acut, evoluția negativă a probabilității HTP este determinată de dinamica negativă a semnelor ecocardiografice adiționale sugestive pentru HTP.

La etapa de 12 luni după revascularizare miocardică s-a înregistrat o majorare semnificativă a valorii medii MPAP  $3,09 \pm 0,5$  mmHg ( $p < 0.001$ ), constituind  $40,6 \pm 4,0$  mmHg în Grupul 3,  $34,8 \pm 6,7$  – în Grupul 2 și  $21,7 \pm 6,3$  – în Grupul 1. PCB nu s-a modificat statistic veridic pe parcursul celor 12 luni după evenimentul acut. În același timp, RVP a atestat o valoare medie cu  $0,3 \pm 0,04$  WU mai înaltă la etapa de 12 luni ( $p < 0.001$ ), atingând  $2,15 \pm 0,6$  WU la bolnavii cu PrHTP înaltă,  $1,61 \pm 0,4$  WU – la cei cu PrHTP intermediară și  $1,15 \pm 0,3$  WU – la cei cu PrHTP mică.

În rezultat, prevalența subtipului de HTP combinată pre-postcapilară la 12 luni după revascularizare miocardică a constituit 23,24%. S-a remarcat o evoluție statistic autentică a subtipului de HTP în această perioadă de timp,  $p < 0.001$  (Fig. 3).



Astfel, dintre pacienții cărora li s-a stabilit HTP Ipc la etapa de 3 luni, 26,1% au evoluat către HTP Cpc la 12 luni după revascularizare miocardică. Totodată, 26,7% dintre bolnavii cu HTP Cpc la etapa inițială au prezentat subtipul de HTP Ipc peste 1 an după evenimentul acut.

Rata bolnavilor cu regurgități importante ale valvei mitrale și tricuspide a scăzut peste 12 luni după evenimentul acut, însă se păstrează aceeași repartitie în funcție de PrHTP. Astfel, bolnavii din Grupul 3 au prezentat regurgitare de grad II a valvei mitrale în 93,2% (vs Grup 1 – 85,2%, Grup 2 – 72,2%,  $p=0,001$ ) și a valvei tricuspide în 94,1% (vs Grup 1 – 82,7%, Grup 2 – 81,9%,  $p=0,001$ ).

Prezența HTP a avut un impact negativ asupra evoluției pacienților cu IC ischemică pe parcursul celor 12 luni după revascularizare miocardică. Astfel, în această perioadă au decedat 5 pacienți, toți fiind atribuiți grupului cu PrHTP înaltă în baza ecocardiografiei efectuate la 3 luni ( $p<0.01$ ). De asemenea, rata pacienților care au necesitat spitalizare pe parcursul perioadei de monitorizare a fost semnificativ mai mare printre pacienții cu PrHTP înaltă, constituind 57,1%, spre deosebire de Grupul 2, unde rata spitalizărilor a fost 43,2%,  $p<0.05$ . Cea mai mică rată de spitalizări a fost înregistrată în grupul de bolnavi cu PrHTP mică (38,7%).

#### 4. Discuții.

În rezultatul studiului efectuat am determinat o prevalență a HTP la 3 luni după suportarea revascularizării miocardice prin B/Pc sau PTCA egală cu 59,1%, care s-a majorat până la 69,7% către 12 luni după evenimentul acut. Ghidul SEC/SER listează HTP secundară bolilor cordului stâng drept cea mai frecvent întâlnită formă de HTP, indicând o prevalență de 65-80% de cazuri [1]. Datele cu privire la prevalența HTP care provin din diverse studii sunt foarte variate, la fel ca și criteriile utilizate pentru definirea și diagnosticarea acesteia. Astfel, prevalența HTP diagnosticată prin cateterism cardiac la bolnavii cu boală coronariană a constituit 77,5%, conform datelor publicate de Huang et al. [8] Totodată, Metkus et al. au demonstrat că într-o populație supusă unei intervenții chirurgicale cardiace, în lipsa unei patologii valvulare semnificative hemodinamic și cu FE VS  $>40\%$ , HTP a fost stabilită în 56% [19]. Un alt studiu care a cercetat probabilitatea ecocardiografică a HTP la o cohortă de pacienți care au suportat o intervenție chirurgicală cardiacă a identificat o prevalență a probabilității intermediare sau înalte de HTP în 51,7% de cazuri [20]. Referindu-ne la prevalența HTP la pacienții cu PTCA, un studiu a raportat o prevalență de 3,2% de pacienți într-o cohortă de 600000 de bolnavi, însă evoluția HTP nu a fost monitorizată pe

termen lung [21]. În același timp, o altă cercetare a identificat HTP la 47,7% de bolnavi la 12 luni după suportarea unui IMA [13].

Evaluând repartizarea pacienților conform PrHTP la etapa de 3 luni după revascularizare miocardică am obținut 41,6% de bolnavi cu PrHTP mică, 26,3% cu PrHTP intermediară și 32% cu PrHTP înaltă. Pe parcursul a 12 luni după evenimentul acut am notat evoluția negativă a probabilității HTP, luând în considerare că la 42,8% dintre pacienții care au prezentat o PrHTP mică și la 54,1% dintre bolnavii cu PrHTP intermediară la etapa inițială s-a remarcat o majorare a gradului de probabilitate ecocardiografică a HTP în decursul primului an și doar la 34,1% dintre bolnavii cu PrHTP înaltă s-a observat o ameliorare la finele studiului. Am reușit să identificăm foarte puține studii care au investigat evoluția HTP pe termen lung după revascularizare miocardică. Astfel, Akca et al. au identificat lipsa unei dinamici importante a PSAP determinată la etapa pre- și postoperatorie precoce, dar și pe termen lung (33,9 luni) după revascularizare miocardică chirurgicală [22].

Totuși, evoluția negativă a probabilității HTP observată în cadrul cercetării noastre a reieșit preponderent din dinamica negativă a semnelor ecocardiografice sugestive pentru HTP, așa cum, similar altor studii [22, 23], Vmax RegVTr și PSAP nu au prezentat modificări statistice semnificative pe parcursul a 12 luni de monitorizare. Cu toate acestea, Ghidul SEC/SER recomandă a nu neglija variabilele ecocardiografice adiționale sugestive pentru HTP în definirea probabilității ecocardiografice a HTP, deoarece în unele cazuri Vmax RegVTr poate subestima gradientul de presiune (de exemplu, la pacienții cu regurgitare severă de VTr) sau supraestima (de exemplu, la pacienții cu debit cardiac majorat în boli hepatice sau siclemie, detectarea greșită a închiderii valvei tricuspide sau notarea incorectă a nivelului maxim a jetului de regurgitare în cazul artefactelor), iar din cauza inexactităților în estimarea presiunii în AD și amplificarea erorilor de măsurare prin utilizarea variabilelor derivate este periclitată aprecierea exactă a PSAP [1].

În cadrul cercetării noastre am notat o prevalență a subtipului de HTP Cpc de 11,3% la 3 luni după revascularizare miocardică și de 23,2% la 12 luni după evenimentul acut. Am contrapus rezultatele obținute de noi cu cele obținute în alte cercetări, unde se remarcă o prevalență de aproximativ 20-30% [1, 24, 25, 26]. Pe de altă parte, un alt studiu raportează identificarea subtipului de HTP Cpc în 57,9% cazuri dintre bolnavii cu HTP secundară BCS [27].

În rezultatul monitorizării pacienților timp de 12 luni după revascularizare miocardică am

remarcat majorarea semnificativă a ratei mortalității și spitalizărilor odată cu creșterea gradului de probabilitate ecocardiografică a HTP. Evaluând impactul HTP asupra ratei mortalității la etapa precoce după B/Pc izolat, Akca et al. nu au identificat o majorare semnificativă a acesteia la pacienții cu PSAP>30 mmHg [28]. Pe de altă parte, Matsuo et al. a remarcat o asociere între majorarea MPAP în zona gri (>18,8 mmHg) determinată intraoperator și dezvoltarea evenimentelor adverse cardiovasculare majore (MACE) [29]. Date similare au fost raportate și cu referire la pacienții cu HTP care au suportat PTCA, aceștia având spitalizări inițiale mai lungi și rate mai mari de respitalizări și mortalitate în primele 30 de zile după externare, determinate mai frecvent de IC și IMA fără supradenivelarea segmentului ST [21]. O altă cercetare, a demonstrat rate mai mari ale mortalității de orice cauză și de cauză cardiacă, dar și a MACE pe parcursul a 12 luni după suportarea unui IMA la pacienții cu HTP [13]. Naeije et al. de asemenea au raportat o asociere dintre ratele majorate de mortalitate și HTP diagnosticată prin cateterism cardiac drept la bolnavii cu boală coronariană [24].

### Concluzii.

Prevalența HTP la etapa precoce după revascularizare miocardică în cazul pacienților cu IC ischemică a constituit 59,1%, majorându-se cu 10% pe parcursul a 12 luni după revascularizare miocardică prin B/Pc sau PTCA. Am evidențiat o evoluție negativă a probabilității HTP în acest interval de timp, manifestată prin creșterea probabilității HTP la 42,8% dintre bolnavii cu PrHTP mică inițial și 54,1% dintre cei cu PrHTP intermediară. Analizând profilul ecocardiografic sugestiv pentru HTP am remarcat faptul că Vmax RegVTr nu s-a modificat semnificativ pe parcursul a 12 luni după evenimentul acut, evoluția negativă a probabilității HTP fiind determinată de dinamica negativă a semnelor ecocardiografice adiționale sugestive pentru HTP, precum: aria AD, timpul de accelerare în tractul de ejecție al VD, dimensiunea VCI.

Pacienții cu probabilitate înaltă și intermediară de HTP au avut o rată mai mare de spitalizări pe parcursul perioadei de monitorizare, iar toți pacienții decedați au avut PrHTP înaltă.

### Bibliografie.

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. *2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart*

and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J.* 2022 Oct 7;43(38):3618–731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>

2. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiéry JL. *Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension.* European Heart Journal. Oxford University Press; 2016, (37): 942–54.

3. Lin Y, Pang L, Huang S, Shen J, Wu W, Tang F, et al. *The prevalence and survival of pulmonary hypertension due to left heart failure: A retrospective analysis of a multicenter prospective cohort study.* *Front Cardiovasc Med.* 2022;9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.908215>

4. Vanderpool RR, Saul M, Nourai M, Gladwin MT, Simon MA. *Association Between Hemodynamic Markers of Pulmonary Hypertension and Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction.* *JAMA Cardiol.* 2018 Apr 1;3(4):298–306. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0128>

5. Salamon JN, Kelesidis I, Msaouel P, Mazurek JA, Mannem S, Adzic A, et al. *Outcomes in World Health Organization Group II Pulmonary Hypertension: Mortality and Readmission Trends With Systolic and Preserved Ejection Fraction.* *J Card Fail.* 2014 Jul 1;20(7):467–75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.05.003>

6. Maron BA, Brittan EL, Hess E, Waldo SW, Barón AE, Huang S, et al. *Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study.* *Lancet Respir Med.* 2020 Sep 1;8(9):873–84.

7. Caravita S, Dewachter C, Soranna D, D'Araujo SC, Khaldi A, Zambon A, et al. *Haemodynamics to predict outcome in pulmonary hypertension due to left heart disease: A meta-analysis.* *European Respiratory Journal.* 2018, 51: 1702427

8. Huang L, Pang L, Gu Q, Yang T, Li W, Quan R, et al. *Prevalence, risk factors, and survival associated with pulmonary hypertension and heart failure among patients with underlying coronary artery disease: a national prospective, multicenter registry study in China.* *Chin Med J (Engl).* 2022 Aug 5;135(15):1837–45.

9. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R, et al. *Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study.* *Cureus.* 2020, 12(7): e9349. DOI 10.7759/cureus.9349;

10. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, et al. *European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021.* *Eur Heart J.* 2022;43(8):716–99.

11. Chang W, Weng S, Hsu C, Shih J, Wang J, Wu C, et al. *Prognostic Factors in Patients With Pulmonary Hypertension—A Nationwide Cohort Study.* *J Am Heart Assoc.* 2024 Mar 20;5(9):e003579. Available from: <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003579>

12. Butt JH, Nicolau JC, Verma S, Docherty KF, Petrie MC, Inzucchi SE, et al. *Efficacy and safety of dapagliflozin*

- according to aetiology in heart failure with reduced ejection fraction: insights from the DAPA-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2021 Apr 1;23(4):601–13. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejhf.2124>
13. Oh S, Kim JH, Cho KH, Kim MC, Sim DS, Hong YJ, et al. *Clinical impact of pulmonary hypertension on the outcomes of acute myocardial infarction patients with or without chronic obstructive pulmonary disease.* *Medicine (United States).* 2022 Jan 21;101(3):E28627.
14. Kolte D, Lakshmanan S, Jankowich MD, Brittain EL, Maron BA, Choudhary G. *Mild pulmonary hypertension is associated with increased mortality: A systematic review and meta-analysis. Vol. 7, Journal of the American Heart Association.* American Heart Association Inc.; 2018, 2018;7:e009729. DOI: 10.1161/JAHA.118.009729.
15. Kareva YE, Efendiev VU, Rakhmonov SS, Chernyavsky AM, Lukinov VL. *Long-term survival of patients with ischemic heart disease after surgical correction of moderate ischemic mitral regurgitation.* *Kardiologiya.* 2019;59(9):13–9.
16. Vataman E., Botnaru V., Palii I., Priscu O., Lisii D., Moscalu V., Maniuc L., Cazacu J. *Hipertensiunea pulmonară. Protocol clinic național.* 2016. <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/07/PCN-249-Hipertensiunea-pulmonar%C4%83.pdf>
17. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.* *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599–726. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
18. Vataman E., Lisii D., Priscu O., Cazacu J., Bursacovschi D., Gutan I., Dodu S., Botnari N., Catalina O. *Insuficienta cardiaca cronica si acuta la adult.* Protocol clinic național Chișinău, 2023. <https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2023/03/PCN-82-IC-cronica-si-acuta-la-adult-2023-final-MS.pdf>
19. Metkus TS, Suarez-Pierre A, Crawford TC, Lawton JS, Goeddel L, Dodd-o J, et al. *Diastolic dysfunction is common and predicts outcome after cardiac surgery.* *J Cardiothorac Surg.* 2018;13(1):67. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13019-018-0744-3>
20. Braksator M, Jachymek M, Witkiewicz K, Piątek P, Witkiewicz W, Peregud-Pogorzelska M, et al. *Echocardiographic Probability of Pulmonary Hypertension in Cardiac Surgery Patients—Occurrence and Association with Respiratory Adverse Events—An Observational Prospective Single-Center Study.* *J Clin Med.* 2022 Oct 1;11(19).
21. Patel N, Narasimhan B, Bandyopadhyay D, Amreia M, Chakraborty S, Hajra A, et al. *Impact of Pulmonary Hypertension on In-Hospital Outcomes and 30-Day Readmissions Following Percutaneous Coronary Interventions.* *Mayo Clin Proc.* 2021 Aug 1;96(8):2058–66.
22. Akca B, Erdil N, Disli OM, Donmez K, Erdil F, Colak MC, et al. *Coronary bypass surgery in patients with pulmonary hypertension: Assessment of early and long term results.* *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2015;21(3):268–74.
23. Balakrishnan B, Owens B, Hayes R, Wen S. A Systematic Review of *Echocardiographic Parameters for the Screening of Pulmonary Hypertension: What Are the Odds?* *Cureus.* 2022 14(12): e32185. DOI 10.7759/cureus.32185
24. Naeije R, Gerges M, Vachiery JL, Caravita S, Gerges C, Lang IM. *Hemodynamic phenotyping of pulmonary hypertension in left heart failure.* *Circ Heart Fail.* 2017 Sep 1;10(9).
25. Guazzi M, Naeije R. *Pulmonary Hypertension in Heart Failure: Pathophysiology, Pathobiology, and Emerging Clinical Perspectives.* *J Am Coll Cardiol.* 2017 Apr 4;69(13):1718–34.
26. Assad TR, Hemnes AR, Larkin EK, Glazer AM, Xu M, Wells QS, et al. *Clinical and Biological Insights Into Combined Post-and Pre-Capillary Pulmonary Hypertension.* *JACC.* 2016, 68(23): 2525 – 36.
27. Hoeper MM, Rosenkranz S. *Was Paul Wood wrong about pre-capillary pulmonary hypertension protecting against pulmonary congestion in left heart disease?* Vol. 43, *European Heart Journal*, 2022, 43:3432–4.
28. Akça B, Dönmez K, Dişli OM, Erdil FA, Çolak MC, Aydemir İK, et al. *The effects of pulmonary hypertension on early outcomes in patients undergoing coronary artery bypass surgery.* *Turk J Med Sci.* 2016;46(4):1162–7.
29. Matsuo M, Doi T, Katsuki M, Yoshimura Y, Ito H, Fukahara K, et al. *Association between intraoperative pulmonary artery pressure and cardiovascular complications after off-pump coronary artery bypass surgery: a single-center observational study.* *BMC Anesthesiol.* 2023 1;23(1).